

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Laboratório de Imunologia

Factores de prognóstico da ARDS

Ana Carolina Monteiro

Maio'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Laboratório de Imunologia Clínica

Factores de prognóstico da ARDS

Ana Carolina Monteiro

Orientado por:

Prof. Dra. Susana Fernandes

Maio'2018

Resumo

Introdução: A Síndrome de dificuldade respiratória do Adulto (ARDS) consiste numa insuficiência respiratória aguda, que se traduz radiograficamente por infiltrados pulmonares bilaterais, de causa não hidrostática, sendo caracterizada por uma fase exsudativa seguida de uma fibroproliferativa. Apesar da terapêutica de suporte, continua a estar associada a uma elevada mortalidade, sem que até à data existam marcadores em uso clínico que nos permitam definir prognóstico ou sub-grupos de intervenção.

Objetivo e metodologia: O objetivo deste artigo é a revisão detalhada dos fatores relacionados com prognóstico de doentes com ARDS, baseados na fisiopatologia da doença. Foi efetuada uma pesquisa na PubMed e Google articles usando várias palavras chave, nomeadamente ARDS e lesão pulmonar aguda, e foram selecionados 55 artigos.

Resultados: Após revisão da bibliografia, foram identificados marcadores relacionados com lesão endotelial, lesão epitelial, inflamação, coagulação e fibrinólise e fibrose. Verificou-se que os níveis mais elevados de Ang-2, VEGF, selectinas, KL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-10, HMGB-1, PCT, PCP-III e Fas/Fas-L foram correlacionados com a mortalidade. Já os marcadores VWF, ICAM-1, RAGE, IL-6, IL-8, Proteína C, Trombomodulina foram relacionados com a mortalidade e o nº de dias com ventilação e falência orgânica. Por outro lado, os níveis de Surfactante, CC-16, PCR e PAI-1 têm sido relacionados com os parâmetros referidos de forma inconsistente. Ressalva-se ainda que todos estes marcadores biológicos devem ser ajustados para outros fatores, como idade, co-morbilidades, sepsis, scores de gravidade da doença, nível de hipoxémia, hipertensão pulmonar, ventilação de espaço morto, que se correlacionam com a mortalidade.

Conclusão: Embora tenham sido identificados vários biomarcadores associados a mortalidade em doentes com ARDS, nenhum deles tem poder discriminativo suficiente, particularmente isoladamente para definir sub-grupos de risco e determinar diferentes intervenções terapêuticas. Será necessário no futuro, inclusão de grupos mais homogêneos de doentes (apenas com ARDS primário, por exemplo) e marcadores com menor variação.

Palavras Chave: SDRA, lesão pulmonar aguda, biomarcadores, prognóstico

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is an acute respiratory failure, which is radiographically represented by bilateral non-hydrostatic pulmonary infiltrates, and it is characterized by an acute exudative phase followed by a fibroproliferative phase. Despite supportive therapy, it continues to be associated with a high mortality rate, and there are no markers in clinical use that allow us to define prognosis or subgroups of intervention.

Goals and methodology: The goal of this article is the detailed review of factors related to the prognosis of patients with ARDS, based on the pathophysiology of the disease. A search was performed on PubMed and Google articles using several keywords, namely ARDS and acute lung injury, from which 55 articles were selected.

Results: After the review of the literature, several biomarkers related to endothelial lesion, epithelial lesion, inflammation, coagulation and fibrinolysis and fibrosis were identified. The high levels of Ang-2, VEGF, selectins, KL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-10, HMGB-1, PCT, PCP-III and Fas/Fas-L were correlated with mortality. The biomarkers VWF, ICAM-1, RAGE, IL-6, IL-8, Protein C and Thrombomodulin markers were related to mortality, number of days with ventilation and organ failure. On the other hand, the levels of Surfactant, CC-16, PCR and PAI-1 have been related to the mentioned parameters in an inconsistent way. It should be noted that all of these biological markers must be adjusted for other factors, such as age, comorbidities, sepsis, disease severity scores, hypoxemia level, pulmonary hypertension, dead space ventilation, which correlate with mortality.

Conclusion: Although several biomarkers associated with mortality have been identified in patients with ARDS, none of them has sufficient discriminative power, particularly to define subgroups at risk and to determine different therapeutic interventions. More homogeneous patient groups (for example, with primary ARDS) and less variable markers will be required in the future.

Keywords: ARDS, acute lung injury, biomarkers, prognosis

The final work expresses the opinion of the author and not of the FML.

Índice

Introdução	5
Conceitos gerais	5
Fatores de risco	6
Fisiopatologia.....	7
Terapêutica e suporte de órgão	8
Objetivos e metodologia	11
Fatores de prognóstico da ARDS.....	12
Fatores de prognóstico associado ao doente e à clínica	12
Biomarcadores da ARDS e o seu valor prognóstico.....	13
Biomarcadores secundários a lesão do endotélio vascular	16
Biomarcadores do epitélio alveolar	18
Biomarcadores da cascata inflamatória	21
Biomarcadores da coagulação e fibrinólise	23
Biomarcadores de fibrose alveolar.....	24
Combinação de biomarcadores	24
Limitações dos biomarcadores.....	25
Conclusão.....	27
Referências.....	29

Introdução

Conceitos gerais

A Síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) ou Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) foi descrita pela primeira vez em 1821, por Laennec, como um “edema pulmonar idiopático” fatal, tendo sido denominada durante a primeira e segunda guerras mundiais de “shock lung (1) Em 1967, Ashbaugh (2) publicou um estudo observacional de 12 doentes, e em 1994, na Conferência de Consenso Americano-Europeia (AECC), foi usado pela primeira vez o termo ARDS e foram elaborados critérios de diagnóstico da síndrome (3), os quais foram posteriormente reformulados pela Sociedade Europeia de Medicina Intensiva em 2012, em Berlim, tornando-os mais precisos e esclarecedores quanto ao diagnóstico diferencial. (4)

Segundo a nova definição de Berlim, a ARDS consiste numa lesão pulmonar difusa, que se traduz numa insuficiência respiratória, caracterizada por:

- surgir no máximo até 1 semana após um factor de risco conhecido;
- infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia ou tomografia computadorizada do tórax, que não possam ser explicados por derrame, atelectasia ou nódulo;
- não ser explicada exclusivamente por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica, avaliado por ecocardiograma e pela medição plasmática do péptido natriurético tipo B (BNP).
- hipoxemia, quantificada por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial/Fração de oxigénio inspirado), inferior a 300 mmHg, em doentes com uma PEEP (Pressão positiva no final da expiração) superior a 5 cmH₂O. Este rácio permite ainda definir três categorias de gravidade: ligeira (201-300 mmHg), moderada (101-200 mmHg) e grave (< 100 mmHg).

Estes novos critérios correlacionam-se mais estreitamente com a mortalidade dos doentes com ARDS (AUC 0,577) comparativamente com os critérios anteriores (AUC 0,536). (5)

Atualmente, 5% dos doentes hospitalizados e com ventilação mecânica apresentam critérios de diagnóstico de ARDS (6), sendo que apenas 30% são ligeiros e os restantes 70% são moderados a graves (47%: moderados e 23%: graves). (7)

A incidência varia entre 50 a 70 casos por 100.000 pessoas/ano, tendo a sua mortalidade vindo a decrescer ligeiramente ao longo dos últimos anos, essencialmente desde a utilização

generalizada de ventilação protetora e fluidoterapia restritiva. (8) Contudo, a mortalidade global mantém-se elevada, cerca de 30-40%, variando com a gravidade da ARDS e as diferenças geográficas e metodológicas dos estudos observacionais. Apesar da hipoxémia poder ser severa, a principal causa de morte na ARDS não é a falência respiratória, mas sim a falência multiorgânica. (9)

Fatores de risco

A ARDS consiste numa reação inflamatória subjacente a diversos insultos, sejam eles diretos, como pneumonia ou trauma torácico, ou indiretos, com choque séptico com ponto de origem abdominal ou pancreatite aguda, com envolvimento pulmonar subsequente. Apresentam-se de seguida os vários fatores de risco para o desenvolvimento de ARDS.

Tabela 1. Fatores de risco para desenvolvimento de ARDS

Fatores de risco diretos	Fatores de risco indiretos
Pneumonia	Sépsis (de origem não pulmonar)
Aspiração de conteúdo gástrico	Trauma grave (com choque e transfusões)
Lesão por inalação	Abuso de drogas (heroína, barbitúricos)
Lesão por quase-afogamento	Pancreatite aguda
Contusão pulmonar ou após explosão	Queimaduras graves ou extensas
Embolia (gorda ou de líquido amniótico)	Lesão pulmonar associada a transfusão
Vasculite pulmonar	Bypass cardio-pulmonar
Lesão de reperfusão após transplante pulmonar ou embolectomia pulmonar	Pós-transplante medular
	Edema pulmonar neurogénico

Adaptado de Modrykamien A. M., Gupta P. (2015) (10)

Dos fatores apresentados, os mais frequentes são a pneumonia (46%), quer a bacteriana quer a viral, seguida da sepsis de origem não pulmonar (33%), aspiração de conteúdo gástrico (11%) e trauma (7%). (11)

Importa ainda referir que existem factores modificadores do risco, nomeadamente a diabetes mellitus (12) que o diminui e o consumo de tabaco (13), alcoolismo (13), hipoalbuminémia (14), oxigenoterapia (15), quimioterapia (16) e obesidade (IMC > 30) (17), que o aumentam, em doentes sujeitos ao mesmo insulto inicial.

Gajic et al propôs, com base num estudo coorte e nos factores previamente identificados, um método de avaliação do risco de desenvolvimento de ARDS, designado LIPS score (Lung Injury Prediction Score), em que 18% dos doentes com score superior a 4 desenvolve ARDS nas 48 horas subsequentes ao insulto. Será nestes doentes que se pode intervir precocemente com antibioterapia, fluidoterapia restritiva e ventilação protetora, para diminuir o risco de evolução para ARDS e as suas complicações. (18)

Fisiopatologia

A ARDS caracteriza-se por lesão da barreira alvéolo-capilar, constituída pelo endotélio microvascular e epitélio alveolar. Numa primeira fase, fase exsudativa, existe inundação dos alvéolos resultante do aumento da permeabilidade vascular, e numa segunda fase, fase proliferativa, existe aumento do espaço intersticial com deposição de colagénio resultando ou não na reparação da barreira.

A lesão inicial poderá ser predominantemente do epitélio alveolar como acontece nos doentes com factores de risco diretos, ou do endotélio como descrito para os factores de risco sistémicos. (19)

Independentemente do estímulo inicial, com a lesão da barreira alvéolo-capilar existe um aumento da permeabilidade que permite a passagem de fluido, rico em proteínas, para o espaço alveolar. A acumulação deste fluido gera uma resposta inflamatória com a produção do factor de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e factor inibidor dos macrófagos, que promovem a quimiotaxia de neutrófilos e a sua ativação, com libertação de espécies reativas de oxigénio e proteases. Dá-se ainda acumulação concomitante de outros leucócitos e eritrócitos nos espaços alveolares e ocorre ativação de plaquetas e da cascata de coagulação, sendo que todos estes mecanismos potenciam a lesão alveolar. (20, 21, 22)

Ocorre igualmente lesão do epitélio alveolar, que é constituído por dois tipos de células: os pneumócitos do tipo I, a qual favorece a passagem de fluido para os alvéolos e diminui a capacidade dos pneumócitos de removerem esse fluido; e os pneumócitos tipo II, que são mais resistentes e responsáveis pela produção de surfactante, transporte de iões e proliferação e diferenciação em pneumócitos tipo I após a lesão celular, pelo que a lesão destas células favorece o colapso alveolar e interfere com os mecanismos de reparação pulmonar, podendo originar fibrose. (20, 21, 23)

As citocinas inflamatórias mencionadas favorecem o aumento de permeabilidade vascular e ruptura da barreira endotelial, o que permite a passagem dos mediadores da coagulação para o espaço alveolar. Também estimulam a expressão do factor tecidual nas células epiteliais alveolares, o qual, em conjunto com o factor VII, ativa a cascata de coagulação, conduzindo à deposição de fibrina nos alvéolos, a qual não é degradada dado o aumento da expressão de inibidores da fibrinólise, como o inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1). A fibrina promove a lesão do endotélio, a oclusão da microcirculação por trombos, a diminuição da função do surfactante, a ativação de neutrófilos e fibroblastos e, em conjunto com a trombina, o aumento da permeabilidade vascular e a diminuição da eliminação do fluido alveolar, contribuindo para a lesão alveolar. (24)

O edema pulmonar, a formação de membranas hialinas (estruturas fibrinosas resultantes da organização das proteínas do exsudado e células epiteliais necrosadas) e o colapso alveolar contribuem em conjunto para uma menor eficácia das trocas gasosas e uma menor compliance pulmonar, originando uma diminuição da relação ventilação/perfusão. A evolução da ARDS, com alvéolos bem perfundidos e cada vez menos ventilados, origina um shunt intrapulmonar direito-esquerdo, sendo que deixa de se poder reverter a hipoxémia com a oxigenoterapia. A lesão endotelial pulmonar também poderá diminuir a perfusão de áreas ventiladas, contribuindo para o aparecimento de áreas de espaço morto. (25)

Concomitantemente, desenvolve-se quadro de hipertensão pulmonar, que resulta inicialmente de uma compressão mecânica dos vasos pulmonares pelo edema intersticial e da ativação local da cascata de coagulação, com trombose in situ, e posteriormente deve-se à vasoconstrição pulmonar dos vasos que irrigam os alvéolos pouco oxigenados, para direcionar a circulação para regiões melhor oxigenadas e assim diminuir o shunt intrapulmonar. (26)

A fase exsudativa é seguida pela fase fibroproliferativa ou de resolução, que se inicia até 72 horas após o início do quadro clínico e pode prolongar-se até 7 dias ou mais. Caracteriza-se pela proliferação de fibroblastos, miofibroblastos e pneumócitos tipo II, que promovem a reparação da barreira alvéolo-capilar, pela reabsorção do edema e pela eliminação dos neutrófilos. (20,21)

Terapêutica e suporte de órgão

A investigação e o avanço no conhecimento da patogénese da doença permitiram desenvolver as terapêuticas atuais, sendo que o principal objetivo do tratamento da ARDS é assegurar

trocas gasosas adequadas e minimizar o risco de lesão pulmonar, além do tratamento da causa da ARDS, que geralmente inclui antibioterapia dirigida à pneumonia ou sepsis.

A ventilação mecânica é a principal forma de suporte de órgão em doentes com ARDS, permitindo manter a oxigenação tecidual enquanto o pulmão regenera. No entanto, é também ela própria potenciadora de lesão pulmonar, denominada por lesão pulmonar associada à ventilação (VALI), podendo ter um componente mecânico (barotrauma e volumotrauma) ou biológico, com agravamento de inflamação (biotrauma). (27)

Neste contexto é essencial reconhecer o papel das estratégias de ventilação protetora como moduladores de prognóstico, e em que se inclui a ventilação com volumes correntes baixos (6ml/kg peso ideal), que diminui o risco de distensão exagerada dos alvéolos relativamente normais, ajustados à compliance pulmonar, de forma a ter uma pressão de plateau (pressão positiva inspiratória fornecido pela ventilação) pelo menos inferior a 30 cm H₂O (28) e/ou driving pressure (Pressão de plateau – PEEP) inferior a 15 cm H₂O. Na realidade, de acordo com Amato et al., a “driving pressure”, que reflete a relação entre o volume corrente e a compliance pulmonar, é o parâmetro que melhor se correlaciona com o prognóstico, independentemente do volume corrente aplicado ou da pressão de plateau (29). Diversos estudos subsequentes demonstraram a associação entre uma driving pressure elevada e um aumento da mortalidade hospitalar. (30, 31, 32, 33)

Esta estratégia ventilatória está na base da hipercapnia permissiva, que por si só poderá também ter alguns efeitos benéficos: potencia a vasoconstrição pulmonar induzida pela hipóxia, diminuindo o edema pulmonar, promove a broncodilatação, aumenta o débito cardíaco, e a dissociação do oxigénio da hemoglobina para os tecidos. (34) Adicionalmente, faz parte da estratégia de ventilação protetora evitar o colapso e reabertura cíclicos dos alvéolos (designado de atelectotrauma) através da aplicação de PEEP que deverá ser ajustada de forma a não gerar espaço morto nem distensão excessiva alveolar (designado de volutrauma). (35, 36)

Neste contexto é ainda essencial referir a ventilação em decúbito ventral em doentes com ARDS moderado a grave como medida para melhorar o equilíbrio da relação ventilação/perfusão, ao permitir uma maior eliminação de CO₂, a abertura dos alvéolos colapsados na região dorsal e uma distribuição mais homogénea da tensão gerada pela ventilação no tecido pulmonar, reduzindo a VALI. (37, 38) Por outro lado, a ventilação espontânea com esforço do doente nas primeiras 48 horas parece agravar a lesão pulmonar

pelo que a utilização de bloqueio neuromuscular é aconselhada, permitindo reduzir o consumo de oxigénio pelos músculos respiratórios e reduzir a pressão pleural negativa (39), e globalmente a mortalidade (40). Outra das estratégias terapêuticas é a restrição hídrica, que tem como objetivo diminuir a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e minimizar a formação de edema pulmonar, sem que haja aumento da incidência de choque hipovolémico ou necessidade de diálise. (41, 42)

Os corticosteróides constituem uma terapêutica com um potencial benefício nos doentes com ARDS dado o papel fundamental da inflamação na patogénese da síndrome e a sua potencial evolução para fibrose. Na verdade, apesar da patogénese da ARDS apresentar uma evolução habitual como a descrita anteriormente, em alguns doentes, sem razão conhecida, em vez de restabelecerem a barreira alvéolo-capilar, desenvolvem um processo de fibrose, com preenchimento dos espaços intersticiais e alveolares por células mesenquimatosas e novos vasos sanguíneos. Este processo parece ser facilitado pela ação da interleucina-1 e poderá ser correlacionado com a presença no lavado bronco-alveolar de elevados níveis do péptido procologénico III (PCP-III), um precursor na síntese de colagénico. (43) Como consequência, estes doentes apresentam com hipoxemia persistente, uma maior diminuição na compliance pulmonar e uma maior obliteração vascular, com hipertensão pulmonar mais severa, uma maior dependência da ventilação mecânica e uma maior taxa de mortalidade. Nestes casos, apesar do tempo médio de resolução clínica e radiográfica ser entre 6 a 12 meses, os doentes podem apresentar sequelas a longo-prazo, como doença pulmonar crónica, intolerância ao esforço, fraqueza muscular e diminuição da função cognitiva, com redução da qualidade de vida. (20, 22, 23) Deste modo, o uso de corticoides poderá suprimir a transcrição de citocinas pró-inflamatórias e diminuir a proliferação de fibroblastos e a deposição de colagénico. Contudo, os estudos desenvolvidos obtiveram resultados divergentes possivelmente devido às diferenças nas doses administradas, na duração da terapêutica, no momento da evolução da ARDS em que foi introduzida e na sua velocidade de desmame. (44, 45) O estudo recente de Meduri demonstrou que a corticoterapia prolongada, em dose baixa, na fase inicial da ARDS (primeiros 14 dias) e com um desmame lento, acelera a resolução da ARDS, diminuindo a taxa de mortalidade. (46).

De forma a aumentar a capacidade de determinar quais os doentes com prognóstico desfavorável e determinar respostas a diferentes intervenções terapêuticas, têm sido investigados ao longo do tempo vários marcadores relacionados com o processo fisiopatológico, que serão assim discutidos adiante.

Objetivos e metodologia

Atualmente, a ARDS apresenta uma elevada mortalidade e a sua terapêutica é limitada e essencialmente de suporte, visto que a evidência sobre a eficácia de novas terapêuticas farmacológicas mais dirigidas a mecanismos da patogénese da síndrome, como os corticosteróides, tem sido controversa. Uma das razões para este insucesso poderá ser a heterogeneidade da amostra de doentes com ARDS em que é introduzida a terapêutica, o que sugere que a identificação de diferentes fenótipos específicos da síndrome seja fundamental para obter respostas mais favoráveis a terapêuticas dirigidas.

Neste contexto, os biomarcadores, de natureza clínica e/ou bioquímica, para além de aumentarem a rapidez e precisão do diagnóstico, poderão permitir estratificar os doentes de acordo com a sua gravidade e seleccioná-los de forma adequada para os ensaios clínicos, possibilitando formar grupos mais homogêneos e limitar a amostra necessária para demonstrar benefício terapêutico. Ao identificarem diferentes subgrupos de doentes, os biomarcadores poderão facilitar a avaliação da resposta à terapêutica e o desenvolvimento de novas terapêuticas.

O objectivo da realização deste artigo consiste, assim, em fazer uma revisão da literatura disponível sobre os fatores de prognóstico da ARDS associados ao doente e à clínica e, em particular, sobre os biomarcadores e sobre a sua relevância para o prognóstico da ARDS.

A metodologia utilizada para a elaboração deste trabalho consistiu na pesquisa no site PubMed e no Google articles com as palavras chave “ARDS prognostic factors”, “Acute lung injury prognosis”, “ARDS biomarkers”, “ARDS biomarkers and prognosis”, “Acute lung injury biomarkers and prognosis”. A pesquisa realizada decorreu no período julho a setembro de 2017 com os filtros língua inglesa e investigações relativas a humanos e, dos inúmeros artigos encontrados, 55 foram considerados relevantes para a presente revisão, tendo estes artigos sido publicados entre o ano 1995 e o ano 2017, e sendo a maioria estudos prospetivos observacionais.

Fatores de prognóstico da ARDS

Fatores de prognóstico associado ao doente e à clínica

São vários os fatores de prognóstico relacionados com o doente e a clínica. De acordo com alguns estudos, a idade avançada parece ser um fator de risco para maior mortalidade na ARDS (47), variando entre uma taxa de mortalidade de 24% em doentes com 15-19 anos e uma taxa de 60% em doentes com 85 anos ou mais. (48)

A presença de co-morbilidades é também um factor modulador de prognóstico.. Segundo Ando, um score Charlson Comorbidity Index (CCI) superior a 4 corresponde a um pior prognóstico, com maior risco de falência multiorgânica. (49) Cooke concluiu que as co-morbilidades com maior impacto na mortalidade são a presença de tumores sólidos metastáticos, leucemia, linfoma, falência hepática e insuficiência cardíaca congestiva. (50) Wang verificou que a mortalidade a longo prazo no ARDS (1 ano) é superior à mortalidade a curto prazo (intra-hospitalar) e é influenciada por co-morbilidades como a infeção pelo HIV, os tumores e a doença renal crónica, além da permanência antes do internamento em outros locais que não a casa do doente. (51) De acordo com Gong, o uso de corticoterapia antes do surgimento da ARDS, um pH arterial inferior a 7.22 e o recurso a transfusões estão associados a maior mortalidade na ARDS. (47)

De acordo com vários estudos, os doentes com ARDS que não sobreviviam apresentavam mais sepsis (52) e falência multiorgânica (53) que os restantes, tendo sido estes dois fatores considerados fatores de risco independentes para a mortalidade. (54, 55) Eles são de tal forma relevantes para o prognóstico da ARDS que foram consideradas como mais úteis na previsão da mortalidade que os parâmetros respiratórios, o que se poderá dever ao facto da principal causa de morte na ARDS não ser respiratória. (56)

Do mesmo modo, doentes com ARDS e um score APACHE III mais elevado (que indica uma maior gravidade da doença) apresentam maior risco de mortalidade (47, 50) Um outro estudo revelou ainda que os doentes com ARDS relacionada com o trauma aparentam ter menor risco de mortalidade a 90 dias que os doentes com ARDS relacionada com outras causas, o que poderá dever-se ao facto de apresentarem uma menor lesão epitelial e endotelial. (57)

Outro fator de prognóstico é a gravidade da hipoxemia que, além de determinar a gravidade da ARDS como foi mencionado na definição, está relacionada com a mortalidade. A taxa de

mortalidade de um doente com ARDS ligeira ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 300 mmHg) é de 27%, enquanto que a taxa de um doente com ARDS grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 100 mmHg) é 45%. Do mesmo modo, a duração da ventilação mecânica nos doentes que sobrevivam era maior nos doentes com ARDS grave (9 dias) do que nos doentes com ARDS ligeira (5 dias). (58) Num outro estudo verificou-se que uma melhoria dos níveis de oxigenação nos primeiros dias de permanência nos cuidados intensivos está associada a uma menor mortalidade. (59)

A disfunção vascular pulmonar é um fator de risco associado a pior prognóstico e é avaliada através de um gradiente transpulmonar elevado ou de um índice de resistência vascular pulmonar elevado. De acordo com o estudo de Bull et al., esta disfunção está relacionada com maior mortalidade a 60 dias e maior duração do tempo de ventilação e do tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos, com maior hipotensão e maior necessidade de vasopressores. (60)

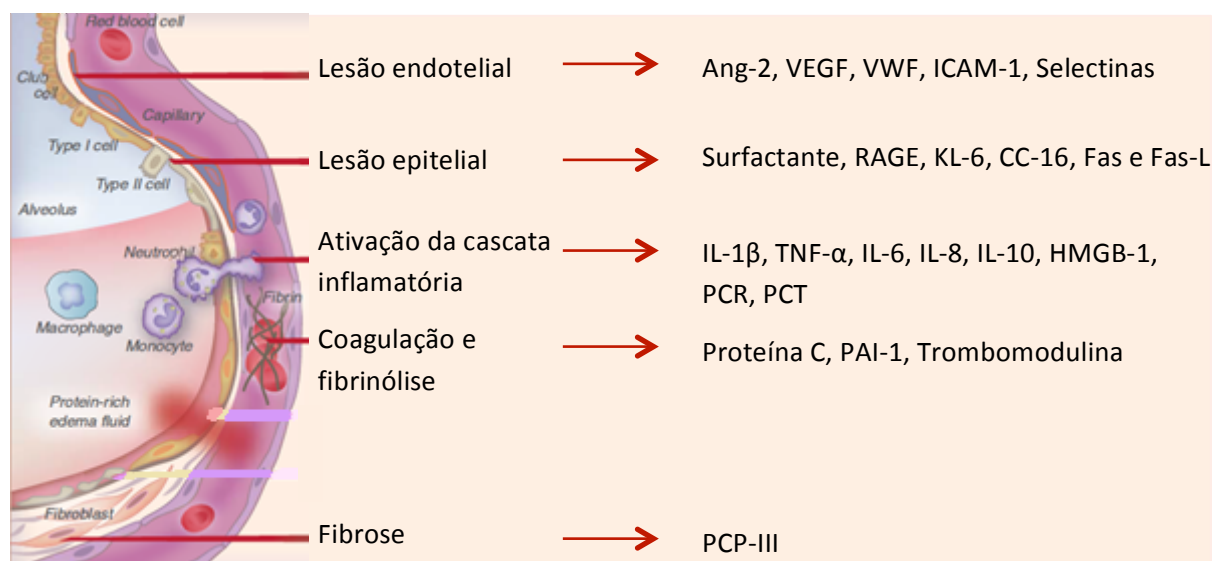
Outro fator de risco que se relaciona com a disfunção vascular pulmonar é a ventilação de espaço morto. Este tipo de ventilação ocorre em locais onde há lesão dos capilares pulmonares por mecanismos trombóticos ou inflamatórios que podem ocorrer na ARDS, impedindo as trocas gasosas. Diversos estudos verificaram que os doentes com ARDS apresentavam uma maior fracção de espaço morto numa fase precoce da evolução da síndrome e que ela era superior nos doentes que não sobreviviam, sendo considerada um factor de risco independente para a mortalidade. (61, 62).

Por fim, o rácio entre as proteínas do fluido alveolar e as do plasma (EF/PL) é um instrumento não invasivo de avaliação da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar e permite a distinção entre o edema pulmonar da ARDS e o edema cardiogénico, visto que na ARDS ocorre uma disrupção da barreira endotelial e epitelial, o que origina um fluido alveolar com elevado conteúdo proteico. (63, 64) Segundo Ware et al., doentes com um rácio superior a 0,65 apresentam uma maior duração da ventilação e uma mortalidade intra-hospitalar mais elevada, o que sugere que este rácio poderá ser usado como biomarcador de prognóstico. (64)

Biomarcadores da ARDS e o seu valor prognóstico

Com base nos mecanismos fisiopatológicos já explicados, podem definir-se diversos grupos de biomarcadores, relativos à: lesão endotelial, lesão epitelial, ativação da cascata inflamatória, coagulação e fibrinólise e fibrose, tal como se observa na imagem seguinte.

Figura 1. Biomarcadores de prognóstico da ARDS



Adaptado de Walter J. M., Wilson J. (2014) (65)

Para cada biomarcador serão avaliados vários outcomes, como a mortalidade, a oxigenação, o nº de dias com ventilação e falência multi-orgânica. A seguinte tabela resume os biomarcadores selecionados, a sua função, a sua relação com os outcomes e as referências aos artigos que suportam essa relação.

Tabela 2. Marcadores bioquímicos de prognóstico em ARDS

Biomarcador	Função	Outcome	Ref.
Lesão endotelial			
Ang-2	Aumenta a permeabilidade endotelial	Níveis elevados no plasma associados a aumento da mortalidade	66, 67, 68
VEGF	Aumenta a permeabilidade endotelial	Níveis elevados no plasma e baixos no LBA associados a aumento da mortalidade	70, 72
VWF	Promove a adesão plaquetária	Níveis elevados no plasma e LBA associados a aumento da mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	75, 76, 77
ICAM-1	Aumenta a adesão dos leucócitos às células endoteliais	Níveis elevados no plasma associados a aumento da mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	79, 80, 81, 82

Selectinas	Aumenta a adesão dos leucócitos às células endoteliais	Níveis elevados no plasma associados a aumento da mortalidade	84, 85, 86
Lesão epitelial			
Surfactante	Diminui a tensão superficial alveolar e faz parte do sistema imunitário inato pulmonar	Níveis elevados no plasma e baixos no LBA associados a aumento da mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica; relação controversa	88, 77, 89, 90, 91
RAGE	Receptor de ligandos pró-inflamatórios	Níveis elevados no plasma associados a aumento da mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	94, 95, 96
KL-6	Promove a reparação e proliferação epitelial, em resposta à lesão	Níveis elevados no plasma e LBA associados a aumento da mortalidade	98, 99, 100, 101, 102
CC-16	Atenua os efeitos lesivos da inflamação	Níveis no plasma e LBA apresentam relação controversa com a mortalidade, falência orgânica e duração da ventilação	104, 105
Fas e Fas-L	Induz a apoptose	Níveis elevados no LBA associados a aumento da mortalidade	108
Ativação da cascata inflamatória			
IL-1 β	São mediadores da resposta inflamatória	Níveis elevados no plasma e LBA associados a aumento da mortalidade	112-117, 80
TNF- α			
IL-6		Níveis elevados no plasma e LBA associados a aumento da mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	112-117, 80, 118, 119, 91
IL-8			
IL-10	Tem uma ação anti-inflamatória	Níveis elevados no plasma associados a aumento da mortalidade	124, 119
HMGB-1	Contribui para a disfunção da barreira epitelial	Níveis elevados no plasma e LBA associados a aumento da mortalidade.	128,95
PCR	São marcadores da inflamação sistêmica	Níveis plasmáticos apresentam relação controversa com a mortalidade, duração da ventilação	129, 130, 131

		e disfunção orgânica	
PCT		Níveis elevados no plasma associados a aumento da mortalidade.	133, 134
Coagulação e fibrinólise			
Proteína C	Inativa os fatores V e VIII	Níveis baixos no plasma e LBA associados a aumento da mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	138, 139, 140, 80
PAI-1	Inibe a fibrinólise	Níveis plasmáticos e no LBA apresentam relação controversa com a mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	140, 141, 80, 142, 91, 118
Trombomodulina	Neutraliza a trombina e ativa a proteína C	Níveis plasmáticos elevados associados a aumento com a mortalidade, duração da ventilação e disfunção orgânica	139, 91, 80, 143
Fibrose			
PCP-III	É um precursor do colagénio	Níveis elevados no LBA associados a aumento com a mortalidade	144, 145, 148, 149

Biomarcadores secundários a lesão do endotélio vascular

Angiopietina-2

A Angiopietina-2 (Ang-2) é libertada pelas células endoteliais ativadas em resposta a lesões locais ou estímulos inflamatórios, e aumenta a instabilidade da junção endotelial e a sua permeabilidade, sensibilizando o endotélio aos estímulos inflamatórios e facilitando a apoptose endotelial e a remodelação vascular por eles causada. (65)

Os níveis circulantes de Ang-2 e a razão Ang-2/Ang-1 relacionam-se directamente com a mortalidade. (66, 67) Num estudo mais alargado, de 931 doentes, Calfee et al. verificaram que níveis basais mais elevados de Ang-2 estavam associados à mortalidade a 90 dias de doentes com ARDS de causa não infecciosa. Já nos doentes com ARDS de causa infecciosa, verificou-se que um aumento dos níveis de Ang-2 entre o 1º e o 3º dias duplicava o risco de morte, o que sugere que a cinética Ang-2 poderá refletir a evolução da lesão pulmonar. (68)

Além disso, demonstraram que, em doentes com ARDS de causa infecciosa, uma estratégia terapêutica de fluidoterapia conservadora diminuía significativamente os níveis de Ang-2,

sugerindo que a eficácia desta terapêutica reside não só na redução da pressão hidrostática e da sobrecarga de volume mas também na diminuição da lesão endotelial pulmonar.

Factor de crescimento endotelial vascular

O factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) é sintetizado por células endoteliais, epiteliais (pneumócitos tipo II), macrófagos e células T ativadas e é responsável por aumentar a permeabilidade endotelial, através da desorganização das proteínas de junção, estimular a proliferação celular endotelial e induzir a expressão de moléculas de adesão no endotélio, potenciando a quimiotaxia de monócitos. (69)

Num estudo unicêntrico, verificou-se que os níveis plasmáticos de VEGF eram significativamente elevados nos doentes com o diagnóstico de ARDS e que níveis elevados ao 4º dia estavam associados com a mortalidade. (70)

Já os níveis de VEGF no lavado bronco-alveolar (LBA) são menores nos doentes com ARDS, o que poderá dever-se, segundo Ware et al., ao efeito de diluição pelo edema alveolar e não à lesão do epitélio alveolar, com consequente menor produção de VEGF. (71) De acordo com o estudo de Koh et al, níveis mais elevados de VEGF no LBA estavam associados a um melhor prognóstico, (72) o que sugere que o VEGF poderá ter um papel ativo na resolução da inflamação alveolar e na reparação da barreira alvéolo-capilar, o que corrobora o que tinha sido apresentado por Thickett et al. (73)

Factor Von Willebrand

O factor Von Willebrand (VWF) é secretado principalmente pelas células endoteliais, em resposta à ativação e lesão endotelial e promove a adesão plaquetária, dando início ao processo de hemostase primária. (74)

Nos estudos realizados por Ware et al., os níveis de VWF no plasma e LBA eram significativamente elevados em doentes com ARDS que não tinham sobrevivido, sendo que níveis elevados de VWF no plasma foram associados, de forma independente, a maior mortalidade intra-hospitalar e maior nº de dias com ventilação e disfunção orgânica, o que sugere que o grau de ativação e lesão endotelial poderá determinar o prognóstico da síndrome. (75, 76, 77)

Molécula de adesão intercelular-1

A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) é expressa em células hematopoiéticas, endoteliais e epiteliais (pneumócitos tipo 1), sendo que a sua expressão aumenta em resposta

aos estímulos inflamatórios, aumentando a adesão leucocitária às células endoteliais e a diapedese. (78)

Apesar da evidência da relevância deste biomarcador ser menor que os anteriores, um estudo de Calfee et al. demonstrou que os níveis de ICAM-1 solúvel no plasma e LBA eram elevados em doentes com ARDS, em comparação com os doentes com edema hidrostático. Também neste estudo se verificou que níveis basais plasmáticos elevados estavam associados a pior prognóstico, nomeadamente a maior nº de dias com ventilação e falência orgânica, enquanto que um aumento dos níveis de ICAM-1 solúvel no plasma do 1º para o 3º dia estava associado a maior mortalidade. (79) Este estudo veio corroborar a correlação entre os níveis de ICAM-1 e a mortalidade apresentada por dois estudos anteriores e um outro efetuado numa população pediátrica. (80, 81, 82)

Selectinas

As selectinas estão presentes nas membranas das células endoteliais ativadas, plaquetas e leucócitos e medeiam a adesão dos leucócitos e plaquetas à parede vascular, em resposta à inflamação. (83)

Apesar da investigação sobre a utilidade clínica das selectinas como biomarcadores ser igualmente limitada, estudos iniciais revelaram que os níveis plasmáticos das selectinas são mais elevados nos doentes que não sobreviviam e correlacionam-se negativamente com a função pulmonar (traduzida pela razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). (84) Outros estudos revelaram que os níveis de selectina-P eram mais elevados nos doentes com ARDS, principalmente, naqueles que não sobreviviam. (85) Mais recentemente, um estudo de Okajima et al. revelou que doentes com níveis elevados de selectina-E apresentavam maior mortalidade aos 28 dias. (86)

Biomarcadores do epitélio alveolar

Surfactante

O surfactante pulmonar é sintetizado pelos pneumócitos tipo II e é constituído por 4 tipos de proteínas (SP): A, B, C e D. (87) As proteínas hidrofóbicas B e C são essenciais na diminuição da tensão superficial alveolar para prevenir o colapso alveolar no final da expiração. Já as proteínas hidrofílicas A e D constituem parte do sistema imunitário inato pulmonar, contribuindo para a ativação dos macrófagos alveolares e eliminação das toxinas bacterianas. Qualquer alteração no surfactante, seja na sua composição ou concentração fisiológica, pode favorecer o aparecimento de ARDS. (65) Estas proteínas podem ser detectadas no lavado bronco-alveolar e no sangue dado que atravessam passivamente o

epitélio pulmonar lesado, sendo mais específicas para a lesão pulmonar que outros biomarcadores, como as citocinas pró-inflamatórias.

Eisner et al. procederam à medição dos níveis plasmáticos da proteína SP-D em doentes com ARDS e verificaram que os níveis eram mais elevados nos doentes que não sobreviviam, estando associados a maior mortalidade, maior nº de dias com ventilação mecânica e disfunção orgânica. (88) Esta associação foi posteriormente corroborada por Ware et al. (77) Também verificaram que a subida destes níveis era atenuada por uma ventilação protetora, com baixo volume corrente, o que sugere que os benefícios clínicos desta ventilação se devem em parte à diminuição da lesão epitelial alveolar. 88

Outros estudos verificaram que baixos níveis de SP-D no lavado bronco-alveolar e fluido do edema pulmonar estavam associados a pior prognóstico, nomeadamente a maior mortalidade e pior oxigenação (avaliada através da razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou do gradiente de oxigénio alvéolo-arterial). (89, 90)

Ao contrário destes estudos, um outro demonstrou que os níveis deste biomarcador não estavam correlacionados com a mortalidade a 28 dias, o nº de dias sem ventilação ou o índice de oxigenação, (91) pelo que são necessários mais estudos para determinar a relevância prognóstica deste biomarcador.

Receptor para os produtos finais de glicosilação avançada

O receptor para os produtos finais de glicosilação avançada (RAGE) é expresso nos pneumócitos tipo I (92) e também em algumas células endoteliais, pelo que não é específico de lesão epitelial. É um receptor de inúmeros ligandos pró-inflamatórios, sendo que a sua expressão aumenta em lesões com maior inflamação alveolar, como na ARDS. (65)

Jabaudon et al. demonstraram que os níveis plasmáticos de RAGE solúvel eram mais elevados em doentes com ARDS, sendo que níveis mais elevados foram associados a doentes com uma apresentação mais grave, através da avaliação clínica e radiográfica. (93) Verificou-se igualmente que os níveis são mais elevados em doentes com ARDS de causa pulmonar do que de causa sistémica, o que sugere maior lesão epitelial associada.

Calfee et al. verificaram que níveis plasmáticos elevados de sRAGE associam-se a maior mortalidade em doentes com ARDS, maior nº de dias com ventilação e falência orgânica, particularmente em doentes submetidos a ventilação com alto volume corrente, o que sugere que esta última seja responsável por lesão adicional do epitélio alveolar. (94) Os resultados deste estudo são consistentes com os obtidos por Nakamura et al. e por um outro estudo de

Calfee et al., o qual verificou que níveis elevados de RAGE em doentes pós-transplante pulmonar em risco de ARDS, estavam associados a uma permanência mais longa nos cuidados intensivos e maior duração de ventilação. (95, 96)

Krebs von den Lungen-6

O Krebs von den Lungen-6 (KL-6) é uma mucina expressa nos pneumócitos tipo II, sendo que a sua expressão aumenta caso ocorra lesão, proliferação e consequente regeneração dos pneumócitos. (97) De acordo com os estudos efetuados, os doentes com ARDS apresentam níveis elevados de KL-6 no plasma e fluido do LBA elevados, e o seu aumento é atenuado pela ventilação protectora, podendo ser considerados marcadores da lesão pulmonar associada à ventilação. (antigos 30, determan)

Vários estudos verificaram que os níveis de KL-6 no plasma e LBA eram mais elevados nos doentes com ARDS que não sobreviviam (98, 99, 100, 101), sendo que num destes estudos os níveis de KL-6 apresentaram uma correlação negativa com a razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. (99) Numa revisão sistemática recente, o KL-6 foi considerado um dos biomarcadores com uma correlação mais forte à mortalidade da ARDS, o que evidencia a necessidade de estudos mais alargados sobre este biomarcador. (102)

Proteína das células Clara 16

A proteína das células Clara 16 (CC-16) é secretada pelas células Clara, localizadas no epitélio dos bronquíolos, e inibe a fosfolipase A2, o que permite atenuar a lesão provocada pela inflamação, stress oxidativo e fibrose que ocorrem na ARDS. (103)

Os dados de investigação sobre este biomarcador são contraditórios. Alguns estudos revelam que níveis elevados de CC-16 no plasma e LBA estão presentes em doentes com ARDS e estão associados a maior mortalidade, maior falência orgânica e maior nº dias com ventilação. (104) Contudo, Kropski et al. demonstraram que doentes com ARDS apresentavam menores níveis de CC-16 no plasma e fluido alveolar e que não haveria nenhuma correlação com a mortalidade, o nº de dias sem ventilação e a duração da permanência em cuidados intensivos. (105) Esta divergência pode dever-se ao facto da medição do CC-16 ter sido feita em diferentes momentos de evolução da ARDS e em doentes com gravidade diferente.

Receptor Fas e o seu ligando

O receptor Fas e o seu ligando são um dos principais mecanismos de apoptose das células epiteliais alveolares, que contribuem para a lesão alveolar durante a ARDS de causa direta e indireta. (106) Os seus níveis encontram-se significativamente elevados no fluido alveolar e LBA de doentes com ARDS, em comparação com doentes com edema pulmonar hidrostático, (107) sendo que níveis mais elevados no LBA foram associados a maior mortalidade. (108)

Contudo, um estudo recente revela que o papel da apoptose na lesão do epitélio alveolar na ARDS parece ser limitado (109).

Biomarcadores da cascata inflamatória

Fator de necrose tumoral α e Interleucinas 1 β , 6 e 8

O Fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a Interleucina 1 β (IL-1 β) são citocinas secretadas pelos macrófagos alveolares na fase inicial da ARDS e são responsáveis por estimular a libertação de outras interleucinas (como a IL-6 e a IL-8), a quimiotaxia de células inflamatórias, o aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar e a diminuição da reabsorção do fluido alveolar. (110) Os níveis destes biomarcadores estão elevados no plasma e no LBA dos doentes com ARDS, sendo que a razão entre os seus níveis no LBA e no plasma é alta, o que sugere uma origem pulmonar. (111) A interleucina 6 (IL-6) é essencial para a diferenciação dos linfócitos B e T citotóxicos, a ativação dos macrófagos e a produção de proteínas de fase aguda. Já a interleucina 8 (IL-8) tem um papel fundamental na quimiotaxia de neutrófilos e monócitos e na inibição da apoptose dos neutrófilos. Os níveis de IL-6 e IL-8 aumentam precocemente no plasma e LBA dos doentes em risco de desenvolver ARDS e com o diagnóstico de ARDS. (112)

Vários estudos demonstraram que os níveis de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 no plasma e LBA eram mais elevados nos doentes com ARDS que não sobreviviam. Eram elevados logo na fase inicial e permaneciam elevados ao longo da evolução da síndrome, ao contrário dos doentes que sobreviviam, o que sugere que o prognóstico dos doentes possa estar relacionado com a magnitude e duração do processo inflamatório. (112, 113, 114, 115, 116, 117, 80) Outros estudos verificaram que níveis plasmáticos basais de IL-6 e IL-8 elevados estavam associados a um maior número de dias com ventilação mecânica e falência multiorgânica. (118, 119, 91) Também os níveis elevados do receptor solúvel do TNF- α estão associados a maior mortalidade e morbilidade da ARDS, com maior nº de dias com ventilação e falência orgânica. (120)

Calfee et al. procederam à identificação de dois endotipos com base na avaliação dos níveis de IL-6 e IL-8: um endotipo caracterizado por uma inflamação mais severa e outro endotipo com parâmetros inflamatórios mais baixos e menos choque. Verificaram que o endotipo mais inflamatório está associado a maior mortalidade, maior nº de dias com ventilação e falência orgânica, mas também apresenta uma melhor resposta a níveis mais elevados de PEEP. (121)

Interleucina 10

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória que inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos alveolares envolvidos na ARDS (122). Os doentes com ARDS apresentam níveis de IL-10 no plasma e LBA mais baixos que os doentes que não desenvolveram ARDS. (123) Por outro lado, níveis basais mais elevados foram associados a maior mortalidade. (124, 119)

Proteína HMGB1

A Proteína HMGB1 (High mobility group box nuclear protein 1) é uma citocina secretada pelos macrófagos alveolares responsável pela disrupção epitelial, permeabilidade vascular e ativação endotelial. (125) Níveis elevados desta proteína no plasma e LBA têm sido associados a um maior risco de ARDS em doentes politraumatizados (126) e estão presentes em doentes com o diagnóstico de ARDS (127), sendo mais elevados nos doentes que não sobreviveram. (128, 95)

Proteína C Reativa

Embora a Proteína C Reativa (PCR) seja considerada um marcador de inflamação sistêmica, verificou-se que níveis plasmáticos crescentes de PCR nas primeiras 48h de evolução da ARDS associam-se a melhor prognóstico, nomeadamente a menor mortalidade e a menor nº de dias com ventilação e falência orgânica. Apesar da razão ser desconhecida, pensa-se que os elevados níveis de PCR possam reduzir a quimiotaxia e citotoxicidade dos neutrófilos e assim diminuir a inflamação associada. (129) Outros estudos demonstraram o contrário, ou seja, que níveis de PCR elevados estavam associados a maior mortalidade. (130, 131) Um estudo recente refere ainda que a albumina é mais útil que a PCR na monitorização da evolução e gravidade da síndrome. (132)

Procalcitonina

A Procalcitonina (PCT) é um precursor da calcitonina e um marcador promissor de inflamação sistêmica e sepsis. De acordo com um estudo prospetivo observacional recente, os

níveis de PCT eram mais elevados nos doentes com maior gravidade (com um score de APACHE II superior) e naqueles que não sobreviviam. Verificou-se igualmente que os níveis de PCT podiam ser usados para estimar a mortalidade a 28 dias e que o seu valor prognóstico aumentava se combinados com o score APACHE II. (133) Um estudo anterior já havia referido que a análise dos níveis de PCT nas primeiras 72 horas de evolução da ARDS permitia prever a mortalidade de doentes com ARDS associada a pneumonia. (134)

Biomarcadores da coagulação e fibrinólise

Proteína C

A proteína C é uma proteína dependente da vitamina K responsável pela inativação dos factores Va, VIIIa, inibindo a formação de trombina, pela diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e da permeabilidade endotelial e pela inativação do PAI-1, promovendo a fibrinólise (135, 136, 137). Os níveis plasmáticos e no fluido alveolar de proteína C são baixos nos doentes com ARDS e foram associados a pior prognóstico, com maior mortalidade hospitalar, mais tempo de ventilação mecânica e aumento do risco de falência multiorgânica. (138, 139, 140, 80)

Inibidor do ativador do plasminogénio 1

O inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1) inibe a formação de plasmina, responsável pela eliminação da fibrina e o seu valor como biomarcador na ARDS é controverso. Alguns estudos revelam que os seus níveis no fluido alveolar de doentes com ARDS são elevados e permitem diferenciar do edema pulmonar cardiogénico (141), tendo correlacionado estes níveis com maior duração de ventilação, maior falência orgânica e mortalidade. (140, 141, 80)

Contudo, outros estudos revelaram que os níveis plasmáticos de PAI-1 não permitem prever o desenvolvimento de ARDS em doentes críticos ventilados, a falência orgânica e mortalidade, o que contradiz os resultados anteriores, sendo por isso necessária mais investigação. (142, 91, 118)

Trombomodulina

A trombomodulina (TM) é expressa nas células endoteliais e tem como função neutralizar os efeitos pró-coagulantes da trombina e acelerar a ativação da proteína C. Em doentes com ARDS, os níveis de TM solúvel são elevados no fluido alveolar e plasma, sendo mais elevados no primeiro, o que sugere uma origem alveolar. (139)

Verificou-se que níveis elevados estavam correlacionados com maior gravidade da doença, maior falência multiorgânica (139), maior duração da ventilação (91) e maior mortalidade (80, 143), podendo deste modo refletir o grau de inflamação e lesão endotelial pulmonar e sistêmica.

Biomarcadores de fibrose alveolar

Péptido procolagénio III

O péptido procolagénio III (PCP-III) é um precursor do colagénio sintetizado pelos fibroblastos pulmonares e encontra-se elevado no plasma e fluido alveolar dos doentes com ARDS, em comparação com doentes com ventilação mecânica por edema cardiogénico ou pneumonia. (144, 145, 146) Observou-se que o aumento do PCP-III no edema se inicia até 24 horas após o início da ARDS, o sugere que a fibrose alveolar se inicie precocemente na evolução da ARDS. (147)

Forel et al. procederam à medição do PCP-III alveolar em doentes com ARDS não resolvida, o que lhes permitiu a identificação dos doentes que tinham desenvolvido fibrose alveolar. Este grupo, em conjunto com vários outros estudos, demonstraram a associação de níveis elevados de PCP-III no fluido alveolar e LBA com maior mortalidade. (144, 145, 148, 149)

Combinação de biomarcadores

Dada a complexidade da fisiopatologia que caracteriza a ARDS, é difícil encontrar um único biomarcador que consiga definir o diagnóstico e prognóstico de um doente com base em todas as vias responsáveis pela lesão pulmonar, pelo que a mais recente abordagem consiste em combinar vários biomarcadores de cada uma dessas vias.

Ware et al. demonstraram que um modelo que combinasse 8 biomarcadores (SP-D, VWF, IL-6, IL-8, receptor TNF 1, ICAM-1, PAI-1 e proteína C) com factores clínicos (como o score APACHE III, idade e gradiente alvéolo-arterial de oxigénio) apresentava maior valor prognóstico, com uma AUC de 0,85 na previsão da mortalidade, que um modelo que apenas considerasse os biomarcadores ou que apenas incluísse factores clínicos. Os biomarcadores que se revelaram mais importantes neste estudo foram o IL-8 e o SP-D, o que sugere que a inflamação aguda e a lesão epitelial alveolar sejam os principais mecanismos de lesão pulmonar na ARDS. (77) Já Calfee et al. verificaram que um modelo de 5 biomarcadores (SP-D, VWF, ICAM-1, IL-8 e receptor TNF 1) aumentava significativamente a capacidade do APACHE III de estimar a mortalidade a 90 dias em doentes com ARDS. (150)

Limitações dos biomarcadores

Primeiramente, a ARDS trata-se de uma síndrome, que tal como todas as outras síndrome, engloba um conjunto de entidades nosológicas que não partilham necessariamente a mesma causa, patogénese, anormalidades estruturais e o mesmo tratamento. Apesar da ARDS ter sido considerada desde a sua descrição como relativa a uma população homogénea, verificou-se que nos doentes com o diagnóstico clínico de ARDS, a lesão alveolar difusa estava ausente no exame histológico de 50% dos casos, estando presentes outras doenças com apresentação patológica e prognóstico diferente, como a pneumonia, o edema pulmonar cardiogénico, a hemorragia alveolar difusa, embolia pulmonar, entre outros. A definição de Berlim revela-se, deste modo, inespecífica para o diagnóstico de ARDS, e os ensaios clínicos, ao incluírem doentes que de facto não apresentam ARDS, tornam-se menos eficazes nos seus resultados. O progresso da investigação na ARDS dependerá da identificação de biomarcadores para a lesão alveolar difusa e da aplicação de terapêuticas dirigidas a essa lesão nas populações que a possuam. (151, 152)

Uma segunda limitação relevante é que os níveis de biomarcadores são influenciados por diversos fatores, que se tornam fatores de confundimento nos estudos. Por exemplo, verificou-se que a obesidade atenua significativamente os níveis de inúmeras citocinas pró-inflamatórias em doentes com ARDS (153), enquanto que o tabaco e a doença hepática aumentam a expressão de ICAM-1. (79) Os valores dos biomarcadores variam igualmente com as causas da ARDS: doentes com ARDS associado ao trauma apresentam níveis inferiores de ICAM-1, VWF, SP-D e receptor TNF 1 (154); já em doentes com ARDS associado a infecção, a Ang-2 apresenta um maior valor prognóstico (68) Além disso, os níveis dos biomarcadores variam com as estratégias terapêuticas usadas, como a ventilação protetora e a fluidoterapia conservadora.

A terceira limitação a destacar consiste no facto dos biomarcadores poderem ser medidos em vários tipos de amostras, incluindo o plasma e o fluido alveolar, o qual pode ser obtido sob a forma de fluido não diluído, LBA ou um mini-LBA menos invasivo, sendo que por vezes não é claro se as conclusões que se tiram para um método de colheita se podem generalizar aos restantes. (155) Deste modo, são necessários mais estudos para clarificar qual o tipo de colheita mais adequado para cada um dos biomarcadores e se a combinação de vários tipos de amostras pode melhorar a precisão do diagnóstico e prognóstico dos doentes com ARDS. Além disso, os estudos são condicionados pelo estado hemodinâmico dos doentes e pela disponibilidade de médicos que façam broncoscopias. (156)

A quarta limitação refere-se ao facto dos estudos mais alargados sobre biomarcadores até à data terem sido efectuados usando amostras de plasma de ensaios randomizados previamente terminados, com um número elevado de critérios de exclusão, o que limita a generalização dos resultados. Como tal, são necessários estudos prospectivos alargados criados especificamente para a identificação e validação de vários biomarcadores em doentes diversificados. Além disso, as amostras dos estudos atuais são pequenas e os pacientes que correspondem ao controlo são demasiado heterogéneos e por vezes inadequados. (102)

Perante as várias limitações apresentadas, deve analisar-se cautelosamente meta-análises e outros estudos que pretendam emitir conclusões definitivas sobre biomarcadores em ARDS que visem determinar prognóstico. (157)

Conclusão

Ao longo deste artigo foram analisados detalhadamente os vários fatores de prognóstico em doentes com ARDS. Primeiramente foram abordados os fatores relacionados com o doente e a clínica, sobre os quais se verificou que doentes com idade avançada, co-morbilidades, sepsis, falência multiorgânica, um score APACHE III mais elevado apresentavam maior mortalidade e morbidade na ARDS. Também a gravidade da hipoxemia, a disfunção vascular pulmonar, a ventilação de espaço morto e a elevação do rácio entre as proteínas do fluido alveolar e as do plasma (EF/PL) são fatores de risco relacionados com pior prognóstico do doente.

O principal foco do artigo foi a revisão de biomarcadores moleculares da ARDS, pela relevância da sua determinação para a avaliação do prognóstico da síndrome, permitindo estratificar os doentes e melhorar a sua seleção para os ensaios clínicos, possibilitando assim uma melhor avaliação da sua resposta à terapêutica. Com base nos mecanismos fisiopatológicos (lesão endotelial, lesão epitelial, inflamação, coagulação e fibrinólise e fibrose), analisaram-se diversos grupos de biomarcadores.

Vários marcadores como Ang-2, VEGF, selectinas, KL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-10, HMGB-1, PCT, PCP-III e Fas/Fas-L têm sido correlacionados com a mortalidade. Já os marcadores VWF, ICAM-1, RAGE, IL-6, IL-8, Proteína C, Trombomodulina estão relacionados com a mortalidade, nº de dias com ventilação e falência orgânica. Por outro lado, moléculas do surfactante pulmonar, CC-16, PCR e PAI-1 apresentam uma relação controversa com os parâmetros referidos.

Dada a complexidade da fisiopatologia que caracteriza a ARDS, é difícil encontrar um único biomarcador que consiga definir o prognóstico dos doentes, pelo que têm sido criados modelos que combinam vários biomarcadores de cada um dos grupos apresentados. Dois modelos apresentados, um de 8 biomarcadores (SP-D, VWF, IL-6, IL-8, receptor TNF 1, ICAM-1, PAI-1 e proteína C) e um de 5 biomarcadores (SP-D, VWF, ICAM-1, IL-8 e receptor TNF 1) aumentaram significativamente a capacidade do scores clínicos de estimarem a mortalidade dos doentes com ARDS.

A investigação de biomarcadores apresenta várias limitações, entre elas, o facto da ARDS se apresentar como uma síndrome e os facto dos níveis de biomarcadores serem variáveis e influenciados por diversos fatores de confundimento. Outros potenciais biomarcadores relacionados com o genoma, o proteoma e o metaboloma já estão numa fase inicial de

investigação e poderão ser adicionados aos modelos já existentes, com um potencial aumento da especificidade e sensibilidade desses modelos no prognóstico da ARDS.

Globalmente, são ainda necessários estudos com amostras mais alargadas e menos heterogéneas, para determinar o verdadeiro papel de biomarcadores moleculares na determinação do prognóstico e seguimento de doentes com ARDS.

Referências

1. Montgomery A.B. (1991) Early description of ARDS. *Chest*; 99(1): 261–262
2. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al. (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet*; 2(7511): 319-23
3. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. (1994) The american-european consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*; 149(3): 818-24
4. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. (2012) The berlin definition of ards: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*; 38(10): 1573-82
5. Umbrello M., Formenti P., Bolgiagli L. et al. (2017) Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*; 18(1): 64
6. Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O. et al. (2008) Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*; 177(2): 170–177
7. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*; 315(8): 788-800
8. Li G., Malinchoc M., Cartin-Ceba R. et al. (2011) Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: A population-based study in olmsted county, minnesota. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*; 183(1): 59–66
9. Seeley E.J. (2013) Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS. *Advances in Chronic Kidney Disease*; 20(1): 14-20
10. Modrykamien A. M., Gupta P. (2015) The acute respiratory distress syndrome. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*; 28(2): 163-71
11. Janz D. R., Ware L. B. (2014) Approach to the Patient with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*; 35(4): 685–696
12. Moss M., Guidot D.M., Steinberg K.P. et al. (2000) Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*; 28(7): 2187–2192.
13. Iribarren C., Jacobs D.R., Sidney S. et al. (2000) Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest*; 117(1): 163–168
14. Mangialardi R.J., Martin G.S., Bernard G.R., et al. (2000) Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med*; 28(9): 3137–3145
15. Levitt J.E., Bedi H., Calfee C.S. et al. (2009) Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest*; 135(4): 936–943
16. Iscimen R., Cartin-Ceba R., Yilmaz M., et al. (2008) Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*; 36(5): 1518–1522
17. Gong M.N., Bajwa E.K., Thompson B.T. et al. (2010) Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*; 65(1): 44–50
18. Gajic O., Dabbagh O., Park P.K. et al. (2011) Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*; 183(4): 462–470

19. Shaver C.M., Bastarache J.A. (2014) Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury. *Clin Chest Med*; 35(4): 639-53
20. Ware L.B., Matthay M. (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*; 342(18): 1334-49
21. Matthay M., Ware L., Zimmerman G.A. (2012) The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*; 122(8):2731-40.
22. Yadam S., Bihler E., Balaan M. et al (2016) Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Nurs Q*; 39 (2): 190-195
23. Monahan L. (2013) Acute Respiratory Distress Syndrome. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*; 43(10): 278-284
24. Walter J. M., Wilson J. and Ware L. B. (2014) Biomarkers in acute respiratory distress syndrome: from pathobiology to improving patient care. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 8(5): 573–586
25. Dantzker D.R., Brook C.J., Dehart P., et al. (1979) Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*; 120(5): 1039-52.
26. Villar J., Blazquez M.A., Lubillo S., et al. (1989) Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit Care Med*; 17(6):523-6.
27. Cho, Y. J., Moon, J. Y., Shin, E.S. et al. (2016) Clinical Practice Guideline of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*; 79(4): 214–233.
28. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., et al. (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*; 342(18): 1301-8
29. Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S. et al. (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*; 372: 747–755
30. Guerin C., Papazian L., Reignier J. et al (2016) Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*; 20(1): 384
31. Villar J., Martin-Rodriguez C., Dominguez-Berrot A.M. et al (2017) A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med*; 45(5): 843–50
32. Serpa Neto A., Schmidt M., Azevedo L.C. et al. (2016) Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med*; 42(11): 1672–84
33. Laffey J.G., Bellani G., Pham T. et al. (2016) Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*; 42(12): 1865–76
34. Caironi P. (2016) Driving pressure and intraoperative protective ventilation. *Lancet Respir. Med*; 4(4): 243–245.
35. Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M., et al. (2001) Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*; 163(6): 1444-50
36. Villar J., Kacmarek R.M., Pérez-Méndez L. et al. (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*; 34(5): 1311-8

37. Gattinoni L., Taccone P., Carless E. et al. (2013) Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*; 188(11): 1286–1293
38. Guerin C., Mancebo J. (2015) Prone positioning and neuromuscular blocking agents are part of standard care in severe ARDS patients: Yes. *Intensive Care Med*; 41(12): 2195–2197
39. Hraiech S., Yoshida T., Papazian L. (2015) Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity. *Curr. Opin. Crit. Care*; 21(1): 26–33
40. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*; 363(12): 1107–1116
41. Rosenberg A.L., Dechert R.E., Park P.K., et al. (2009) Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*; 24(1): 35-46
42. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al. (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*; 354(24): 2564–2575
43. Pierrakos C., Karanikolas M., Scolletta S. et al. (2011) Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res*; 4(1): 7–16.
44. Ruan S.Y., Lin H.H., Huang C.T. et al. (2014) Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18(2): R63
45. Tang B., Craig J., Eslick G. et al. (2009) Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 37(5):1594-603
46. Meduri G.U., Bridges L., Shih M.C. (2016) Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*; 42(5): 829-40.
47. Gong M.N., Thompson B.T., Williams P., et al. (2005) Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*; 33(6): 1191-8
48. Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E., et al. (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*; 353(16): 1685-93
49. Ando K., Doi T., Moody S.Y. et al. (2012) The effect of comorbidity on the prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intern Med.*; 51(14): 1835-40.
50. Cooke C. R., Kahn J. M., Caldwell E. et al. (2008) Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine*; 36(5): 1412-1420
51. Wang C. Y., Calfee C. S., Paul D. W. et al. (2014). One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Medicine*; 40(3): 388–396.
52. Sloane P.J., Gee M.H., Gottlieb J.E., et al. (1992) A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis*; 146(2):419-26.
53. Bone R.C., Balk R., Slotman G., et al. (1992) Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure. The Prostaglandin E1 Study Group. *Chest*; 101(2): 320-326.
54. Doyle R.L., Szaflarski N., Modin G.W., et al. (1995) Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*; 152(6): 1818-24
55. Suchyta M.R., Clemmer T.P., Elliott C.G., et al. (1992) The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest*; 101(4): 1074-9

56. Stapleton R.D., Wang B.M., Hudson L.D., et al. (2005) Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*; 128(2):525-32
57. Calfee C.S., Eisner M.D., Ware L.B., et al. (2007) Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med*; 35(10): 2243-50
58. The ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*; 307(23): 2526-33
59. Bone R.C., Maunder R., Slotman G., et al. (1989) An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO₂/FiO₂ ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest*; 96(4): 849-851
60. Bull T.M., Clark B., McFann K., et al. (2010) Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*; 182(9): 1123-8
61. Nuckton T.J., Alonso J.A., Kallet R.H. et al. (2002) Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*; 346(17): 1281-6
62. Raurich J.M., Vilar M., Colomar A. et al. (2010) Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the early and intermediate phases of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*; 55(3): 282-7.
63. Fein A., Grossman R.F., Jones J.G., et al. (1979) The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med*; 67(1): 32-8
64. Ware L.B., Fremont R.D., Bastarache J.A., et al. (2010) Determining the aetiology of pulmonary oedema by the oedema fluid-to-plasma protein ratio. *Eur Respir J*; 35(2): 331-7
65. Walter J. M., Wilson J. and Ware L. B. (2014) Biomarkers in acute respiratory distress syndrome: from pathobiology to improving patient care. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 8(5): 573–586
66. Ong T., McClintock D.E., Kallet R.H., et al. (2010) Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients. *Crit Care Med*; 38(9): 1845-51
67. Gallagher, D. C., Parikh, S. M., Balonov, K., Miller, A., Gautam, S., Talmor, D., and Sukhatme, V. P. (2008) Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock (Augusta, Ga.)*; 29(6): 656–661
68. Calfee C. S., Gallagher D., Abbott J., et al. (2012) Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med*; 40(6): 1731-7
69. Shibuya M. (2013) Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*; 153(1): 13-19
70. Thickett D. R., Armstrong L., Christie S. J., Millar A. B. (2001) Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*; 164(9): 1601-5
71. Ware L.B., Kaner R.J., Crystal R.G., et al. (2005) VEGF levels in the alveolar compartment do not distinguish between ARDS and hydrostatic pulmonary oedema. *Eur Respir J*; 26(1): 101-5
72. Koh H., Tasaka S., Hasegawa N., et al. (2008). Vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Respirology*; 13(2): 281-4
73. Thickett D.R., Armstrong L., Millar A.B. (2002) A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*; 166(10): 1332-7
74. Reininger A.J. (2008) Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia*; 14(5): 11-26

75. Ware L.B., Conner E.R., Matthay M.A. (2001) von Willebrand factor antigen is an independent marker of poor outcome in patients with early acute lung injury. *Crit Care Med*; 29(12): 2325-31
76. Ware L.B., Eisner M.D., Thompson B.T., et al. (2004) Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*; 170(7): 766-72
77. Ware L.B., Koyama T., Billheimer D.D., et al. (2010) Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*; 137(2): 288-96
78. Dustin M.L., Rothlein R., Bhan A.K., et al. (1986) Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol*; 137: 245-254
79. Calfee C.S., Eisner M.D., Parsons P.E., et al. (2009) Soluble intercellular adhesion molecule-1 and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*; 35(2): 248-57
80. McClintock D., Zhuo H., Wickersham N., et al. (2008) Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care*; 12(2): R41
81. Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M.G. et al. (2002) The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome. *Respiratory Research*; 3(25)
82. Flori H. R., Ware L. B., Glidden D., Matthay M. A. (2003) Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatric Critical Care Medicine*; 4(3): 315–321
83. McEver R.P. (2002) Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell, Biol*; 14(5): 581-6
84. Boldt J., Wollbruck M., Kuhn D., Linke L. C., Hempelmann G. (1995) Do plasma levels of circulating soluble adhesion molecules differ between surviving and nonsurviving critically ill patients? *Chest*; 107(3): 787–792
85. Sakamaki F., Ishizaka A., Handa M. (1995) Soluble form of P-selectin in plasma is elevated in acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 151(6): 1821–1826
86. Okajima K., Harada N., Sakurai G., et al. (2006) Rapid assay for plasma soluble E-selectin predicts the development of acute respiratory distress syndrome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Transl Res*; 148(6): 295-300
87. Chroneos Z.C., Sever-Chroneos Z., Shepherd V.L. (2010) Pulmonary surfactant: an immunological perspective. *Cell Physiol Biochem*; 25(1): 13-26
88. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., et al. (2003) Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*; 58(11): 983-8
89. Greene K.E., Wright J.R., Steinberg K.P., et al. (1999) Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*; 160(6): 1843-50
90. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., et al. (2003) Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*; 31(1): 20-7
91. Agrawal A., Zhuo H., Brady S., et al. (2012) Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 303(8): L634-9
92. Xie J., Mendez J.D., Mendez-Valenzuela V., Aguilar-Hernandez M.M. (2013) Cellular signaling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal*; 25(11): 2185-97

93. Jabaudon M., Futier E., Roszyk L., et al. (2011) Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med*; 39(3): 480-8
94. Calfee C.S., Ware L.B., Eisner M.D., et al. (2008) Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax*; 63(12): 1083-9
95. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. (2011) Increased levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and high mobility group box 1 (HMGB1) are associated with death in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Biochem*; 44(8-9): 601-4
96. Calfee C.S., Budev M.M., Matthay M.A. (2007) Plasma receptor for advanced glycation end-products predicts duration of ICU stay and mechanical ventilation in patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*; 26(7): 675-80
97. Hirasawa Y., Kohno N., Yokoyama A. et al. (1997) KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 17(4): 501-7
98. Nathani N., Perkins G.D., Tunnicliffe W. et al. (2008) Kerbs von Lungren 6 antigen is a marker of alveolar inflammation but not of infection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*; 12(1): R12
99. Sato H., Callister M.E., Mumby S., et al. (2004) KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*; 23(1): 142-5
100. Ishizaka A., Matsuda T., Albertine K.H., et al. (2004) Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 286(6): 1088-94
101. Kondo T., Hattori N., Ishikawa N. et al. (2011) KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Research*; 12(32)
102. Terpstra M.L., Aman J., van Nieuw Amerongen G.P., Groeneveld A.B. (2014) Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*; 42(3): 691-700
103. Broeckaert F., Clippe A., Knoop B., et al. (2000) Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker. *Ann N Y Acad Sci*; 923: 68-77
104. Lesur O., Langevin S., Berthiaume Y., et al. (2006) Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*; 32(8): 1167-74
105. Kropski J.A., Fremont R.D., Calfee C.S., Ware L.B. (2009) Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest*; 135(6): 1440-7
106. Galani V., Tatsaki E., Bai M., et al. (2010) The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review. *Pathol Res Pract*; 206(3): 145-50
107. Albertine K.H., Soulier M.F., Wang Z., et al. (2002) Fas and fas ligand are up-regulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Pathol*; 161(5): 1783-96
108. Matute-Bello G., Liles W.C., Steinberg K.P. et al. (1999) Soluble Fas ligand induces epithelial cell apoptosis in humans with acute lung injury (ARDS). *J Immunol*; 163(4): 2217-25
109. Pires-Neto R.C., Morales M. M. B., Lancas T. et al. (2013) Expression of acute-phase cytokines, surfactant proteins, and epithelial apoptosis in small airways of human acute respiratory distress syndrome. *Journal of Critical Care*; 28(1): 111.e9–111.e15
110. Cross L. J. M., Matthay M. A. (2011) Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Critical Care Clinics*; 27(2): 355–377

111. Park W. Y., Goodman R. B., Steinberg K. P. et al. (2001) Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 164(10): 1896–1903
112. Bouros D., Alexandrakis M. G., Antoniou K. M. et al. (2004) The clinical significance of serum and bronchoalveolar lavage inflammatory cytokines in patients at risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *BMC Pulmonary Medicine*; 4(6)
113. Headley A.S., Tolley E., Meduri G.U. (1997) Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest*; 111(5): 1306-21
114. Meduri G.U., Kohler G., Headley S., et al. (1995) Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest*; 108(5): 1303-14
115. Meduri G.U., Headley S., Kohler G., et al. (1995) Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*; 107(4): 1062-73
116. Lin W.C., Lin C.F., Chen C.L., et al. (2010) Prediction of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by bronchoalveolar lavage inflammatory mediators. *Exp Biol Med (Maywood)*; 235(1): 57-65.
117. Lee Y.L., Chen W., Chen L.Y., et al. (2010) Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care*; 25(1): 176.e7-13.
118. Cartin-Ceba R., Hubmayr R.D., Qin R. et al. (2015) Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure development in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*; 30(1): 219.e1-7.
119. Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T. et al. (2005) Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*; 33(1):1-6; discussion 230-2.
120. Parsons P. E., Matthay M. A., Ware L. B., Eisner M. D. (2005) Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *The American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*; 288(3): L426–L431
121. Calfee C. S., Delucchi K., Parsons P. E. et al. (2014) Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*; 2(8): 611–620
122. Lo C. J., Fu M., Cryer H. G. (1998) Interleukin 10 inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in adult respiratory distress syndrome. *Journal of Surgical Research*; 79(2): 179–184
123. Armstrong L., Millar A. B. (1997) Relative production of tumour necrosis factor and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax*; 52(5): 442–446.
124. Parsons P.E., Moss M., Vannice J.L. et al. (1997) Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome in at-risk patients. *Am J Respir Crit Care Med*; 155(4): 1469-73.
125. Andersson U., Tracey K.J. (2011) HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol*; 29: 139-62
126. Cohen M.J., Brohi K., Calfee C.S. et al. (2009) Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care*; 13(6): R174
127. Jabaudon M., Blondonnet R., Roszyk L. et al. (2015) Soluble forms and ligands of the receptor for advanced glycation end-products in patients with acute respiratory distress syndrome: an observational

prospective study. *Plos one*; 10(8)

128. Chia-Cheng T., Wen-Feng F., Sum-Yee L., et al. (2014) Impact of Serum Biomarkers and Clinical Factors on Intensive Care Unit Mortality and 6-Month Outcome in Relatively Healthy Patients with Severe Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Disease Markers*; vol. 2014

129. Bajwa E. K., Khan U. A., Januzzi J. L. et al. (2009) Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. *Chest*; 136(2): 471–480

130. Komiya K., Ishii H., Teramoto S. et al. (2012) Plasma C-reactive protein levels are associated with mortality in elderly with acute lung injury. *J Crit Care*; 27(5): 524.e1-6.

131. Sharma, S. K., Gupta, A., Biswas, A. et al. (2016). Aetiology, outcomes & predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome from a tertiary care centre in north India. *The Indian Journal of Medical Research*; 143(6): 782–792

132. Hoeboer S. H., Oudemans-van Straaten H. M., Groeneveld A. B. J. (2015) Albumin rather than C-reactive protein may be valuable in predicting and monitoring the severity and course of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with or at risk for the syndrome after new onset fever. *BMC Pulmonary Medicine*; 15(22)

133. Yu Z., Ji M., Hu X. et al. (2017) Value of procalcitonin on predicting the severity and prognosis in patients with early ARDS: a prospective observation study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*; 29(1): 34-38

134. Tseng J.S., Chan M.C., Hsu J.Y. et al. (2008) Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology*; 13(4): 505-9

135. Nold M. F., Nold-Petry C. A., Fischer D. et al. (2007) Activated protein C downregulates p38 mitogen-activated protein kinase and improves clinical parameters in an in-vivo model of septic shock. *Thrombosis and Haemostasis*; 98(5): 1118–1126

136. Cheng T., Liu D., Griffin J. H. et al. (2003) Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nature Medicine*; 9(3): 338-342

137. Christiaans S. C., Wagener B. M., Esmon C. T. et al. (2013) Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *The American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*; 305(7): L455–L466

138. Matthay M.A., Ware L.B. (2004) Plasma protein C levels in patients with acute lung injury: prognostic significance. *Crit Care Med*; 32(5): S229-32

139. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. (2003) Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 285(3): L514-21

140. Ware L.B., Matthay M.A., Parsons P.E. et al. (2007) Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*; 35(8): 1821-8

141. Prabhakaran P., Ware L.B., White K.E., et al. (2003) Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 285(1): L20-8

142. Jalkanen V., Yang R., Linko R., et al. (2013) SuPAR and PAI-1 in critically ill, mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*; 39(3): 489-96

143. Sapru A., Calfee C. S., Liu K. D. et al. (2015) Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*; 41: 470–478

144. Chesnutt A.N., Matthay M.A., Tibayan F.A. et al. (1997) Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med*; 156(3): 840-5

145. Marshall R.P., Bellingan G., Webb S., et al. (2000) Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*; 162(5): 1783-8
146. Pugin J., Verghese G., Widmer M.C. et al. (1999) The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*; 27(2): 304-12
147. Farjanel J., Hartmann D. J., Guidet B. et al. (1993) Four markers of collagen metabolism as possible indicators of disease in the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease*; 147(5): 1091-1099
148. Forel J.M., Guervilly C., Hraiech S. et al. (2015) Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Medicine*; 41(1): 1–11
149. Clark J. G., Milberg J. A., Steinberg K. P. et al. (1995) Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome: association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Annals of Internal Medicine*; 122(1): 17–23
150. Calfee C.S., Ware L.B., Glidden D.V., et al. (2011) Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med*; 39(4): 711-17
151. Cardinal-Fernández P., Esteban A., Thompson B.T. et al. (2015) ARDS: Lessons Learned From the Heart. *Chest*; 147(1): 7-8
152. Fröhlich S., Murphy N., Boylan J.F. (2013) ARDS: progress unlikely with non-biological definition. *Br J Anaesth*; 111(5): 696-9.
153. Stapleton R.D., Dixon A.E., Parsons P.E. et al. (2010) The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute lung injury. *Chest*; 138(3): 568-77
154. Calfee C.S., Eisner M.D., Ware L.B., et al. (2007) Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med*; 35(10): 2243-50
155. Perkins G.D., Chatterjee S., McAuley D.F. et al. (2006) Role of nonbronchoscopic lavage for investigating alveolar inflammation and permeability in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*; 34(1): 57-64
156. Colucci G., Domenighetti G., Della Bruna R., et al. (2009) Comparison of two non-bronchoscopic methods for evaluating inflammation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure. *Crit Care*; 13(4): R134
157. Janz D.R., Ware L.B. (2014) Plasma biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a work in progress. *Crit Care Med*; 42(3): 755-6